

RNA システム生化学研究室
RNA systems biochemistry laboratory

主任研究員 岩崎信太郎
Chief scientist Shintaro Iwasaki



キーセンテンス：
RNAとその翻訳の網羅的解析
翻訳が司る生命現象の解明

キーワード：
RNA、翻訳、次世代シーケンサー

研究概要

生物の最も基本的な原理はDNAからRNA(転写)がつくられ、RNAからタンパク質(翻訳)がつくられるという「分子生物学のセントラルドグマ」である。最近の研究によりRNAの量とタンパク質の量は単純に比例するわけではなく、「翻訳」段階で多くの制御を受け最終的に産生するタンパク質の量と質を緻密に制御していることが分かってきた。本研究室では次世代シーケンサーを使った網羅的解析と古典的生化的手法を組み合わせ、生物の基本原理解たる「翻訳」メカニズムの詳細な理解、ならびに「翻訳」制御が司る生命現象の理解を目指している。

2016年度の研究

10月の着任以来、研究室の立ち上げ作業に時間とエネルギーを費やした。現在、アシスタント1名、テクニカルスタッフ1名、ポスドク1名のコアメンバーに加え共同研究として吉田稔主任研究員研究室から博士課程学生2名、東京大学から修士課程学生1名、東京工業大学から修士課程1名とポスドク1名を受け入れている。いずれも非常に優秀な人材であり、メンバーそれぞれの助けもあり研究を活発に行う環境が整った。本研究室が得意とするRNAと翻訳の網羅的解析を駆使し、理研内外の研究室と積極的に共同研究を行っている。

1. 抗がん作用をもつ翻訳阻害剤Rocaglamide Aの作用メカニズム

本研究室では*Aglaia*よばれる植物から単離されたRocaglamide Aという抗がん作用をもつ翻訳阻害剤の作用メカニズムについて研究を行っている。Rocaglamide Aは翻訳開始因子eIF4Aを標的とすることが知られていたが、我々の研究によって*Aglaia*植物は自身のeIF4Aを攻撃しないよう、eIF4A自体に点変異を獲得していることを明らかにした。またRocaglamide Aと標的のeIF4Aの結晶構造を得る事ができ、その作用メカニズムを詳細に解析することができた(カルフォルニア大学Ingolia、理研CLST 伊藤 拓宏 翻訳因子構造解析研究ユニットとの共同研究)。

2. 遺伝子量補正のメカニズム

岡山大学守屋研究室及びカルフォルニア大学Ingolia研究室との共同研究を行い、酵母における遺伝子量補正のメカニズムの一端を明らかにした。遺伝子コピー数が増えるとともにその最終産物であるタンパク質も増えるが、一群の遺伝子はそのルールに逆らい、タンパク質量を抑える機構が存在する。この機構に対する翻訳制御の寄与を解析した。この成果は*PLoS Genetics*誌に掲載された。

3. 翻訳品質管理機構のメカニズム

東北大学稲田研究室、東京都医学総合研究所田中研究室、ミュンヘン大学Beckmann研究室およびカルフォルニア大学Ingoliaとの共同研究を行い、酵母およびヒトにおける翻訳の品質管理機構の詳細なメカニズムについて解明した。タンパク質合成装置であるribosomeは「異常」とみなしたmRNAからのタンパク質合成を翻訳途中で速やかに分解することが知られていた。遺伝学、質量分析、クライオ電顕、ribosome profilingなど多岐に渡る手法を用いて「どのようなmRNAがribosomeにとって異常なのか」という基本的な問題を解明した。この成果は*Nature Communications*誌に掲載された。

Key Sentence :

Comprehensive analysis of RNA and its translation
Elucidation of the impact of translation on life system

Key Word :

RNA, translation, next-generation deep sequencer

Outline

“The central dogma of molecular biology”, which represents information flow from DNA to RNA to protein, has been most basic principle in life. Recent comprehensive analysis revealed that quantitatively and qualitatively, “translation control” significantly contributes to gene expression in more general than as we previously expected. Our laboratory is tackling to the unknown mechanism of translation control, by the combination of next-generation deep sequencing and classical biochemistry.

Research in FY2016

The biggest achievement since October 2016, when our group has started, was lab setup. Currently, our group consist of an assistant, a technical staff, and a postdoc as core members. In addition, as collaborators, students and a postdoc from Yoshida lab in RIKEN, University of Tokyo, and Tokyo Institute of Technology also joined in our lab. All of them are outstanding and helped to set up the lab environment for active research. Using genome-wide method, which is our group’s advantage, we are tackling to the mystery of RNA and its translation, collaborating with multiple labs inside and outside of RIKEN.

1. Mechanism of anti-tumor translation inhibitor Rocaglamide A

Our lab has been working on anti-tumor translation inhibitor Rocaglamide A, which has been originally identified *Aglaia* plant. Rocaglamide A targets translation initiation factor eIF4A. Here we discovered that *Aglaia* itself gained mutations in eIF4A to escape from poisoning itself, during its evolution. Furthermore, collaborating with Ingolia lab from University of California, Berkeley and Ito lab from CLST RIKEN, we solve the crystal structure of Rocaglamide A bound eIF4A and elucidated the detailed mechanism of the function of Rocaglamide A.

2. The mechanism of dosage compensation

Collaborating with Moriya lab from Okayama University and Ingolia lab from University of California, Berkeley, we have revealed a mechanism of dosage compensation in yeast. In general, gene copy number correlates with the final output, protein expression. However, a subset of mRNAs does not follow this rule and their expressions of genes are compensated and suppressed. We have analyzed the contribution of translation regulation to the dosage compensation. The achievement of this research was published in PLoS Genetics.

3. The mechanism of ribosome quality control system

Collaborating with Inada lab from Tohoku University, Tanaka lab from Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Beckmann lab from University of Munich, and Ingolia lab from University of California, Berkeley, we have discovered the fundamental rules of ribosome quality control in yeast and human. It has been known that ribosome performs quality control of translation of “aberrant” mRNA, degrading the nascent peptide. Here, conducting diverse methods; genetics, mass spectrometry, cryo-EM structure, and ribosome profiling, we answered the fundamental question: what hallmark in mRNA is “aberrant” for ribosome. The achievement of this research was published in Nature Communications.

Laboratory members list

Principal Investigator

岩崎 信太郎 Shintaro Iwasaki

Visiting Members

牧野 支保 Shiho Makino
(研究生 Research Fellow)

Research Staff

水戸 麻理 Mito Mari
(テクニカルスタッフ I Technical Staff I)

七野 悠一 Yuichi Shichino
(特別研究員 Postdoctoral Researcher)

Assistant and Part-timer

横山 理恵 Rie Yokoyama
(アシスタント Assistant)

Students

木村 悠介 Yusuke Kimura
(研修生 Student trainee)

藤田 智也 Tomoya Fujita
(研修生 Student trainee)